



ACCADEMIA DEI GEORGOFILI
Sezione Sud-Ovest

INCONTRO

**PIANTE OFFICINALI:
ASPETTI BIO-AGRONOMICI, GENETICI
E (FITO)TERAPEUTICI**

Venerdì 25 febbraio 2022

Raccolta dei Riassunti

PRESENTAZIONE

L'incontro intende fare il punto sui risultati scientifici ottenuti in questi ultimi anni sulle piante officinali nei settori della ricerca agronomica, genetica e fito-terapeutica. Infatti, l'uso di alcuni prodotti vegetali dotati di particolari principi attivi sta riscuotendo interesse crescente nella farmacoepa, nell'industria alimentare, nella cosmesi e nella produzione di antiparassitari e coloranti. Questo comparto, però, è ancora poco sviluppato in Italia, anche se negli ultimi anni c'è stata un'inversione di tendenza tanto che oggi è in forte crescita diventando sempre più importante per l'economia agricola e non solo, del nostro Paese. Il ruolo delle piante officinali va, pertanto, rivisto e contestualizzato alla luce delle nuove esigenze del mondo agricolo volte ad ottenere un'agricoltura sempre più sostenibile, impegnata nel recupero delle aree marginali, della diversificazione delle produzioni, del contenimento dei fenomeni erosivi e non ultimo nella valorizzazione del ruolo paesaggistico della agricoltura stessa.

La valorizzazione delle specie officinali passa, però anche, attraverso il loro miglioramento genetico, utilizzando tutte le informazioni che la scienza oggi mette a disposizione per ampliare le conoscenze sui genomi e tutti gli altri strumenti biotecnologici disponibili. Queste conoscenze contribuirebbero enormemente al miglioramento della produzione quali/quantitativa di specifici metaboliti.

La fitoterapia moderna affonda le sue origini nel periodo rinascimentale con la nascita delle prime scuole mediche laiche e delle prime università (Scuola medica salernitana, sec. XI-XIII; Università di Montpellier, sec. XII). Nel corso dei secoli, si è passati dall'empirismo degli alchimisti ad una verifica scientifica delle proprietà curative delle piante medicinali, tramite mezzi di indagine sempre più precisi. Si è giunti, così, allo studio sistematico delle piante e alla determinazione di regole rigorose per la coltivazione e la raccolta delle erbe officinali. Al giorno d'oggi, la fitoterapia è quella pratica che prevede l'utilizzo di piante o estratti di piante per la cura delle malattie o per il mantenimento del benessere psicofisico.

PROGRAMMA

Ore 10.00 – Saluti istituzionali:

DANILO ERCOLINI, Direttore Dipartimento di Agraria, Università degli Studi di Napoli Federico II

Moderatore: **ROSARIO DI LORENZO**, Presidente Sezione Sud-Ovest, Accademia dei Georgofili

Relazioni

ALBINO MAGGIO, Dipartimento di Agraria, Università degli Studi di Napoli Federico II
Le colture officinali nel contesto della transizione verde

ANTONIO DI MATTEO, Dipartimento di Agraria, Università degli Studi di Napoli Federico II
Il miglioramento genetico delle piante officinali nell'era post-genomica

MARTINO FORINO, Dipartimento di Agraria, Università degli Studi di Napoli Federico II
Le sostanze naturali: un mondo ancora da esplorare

FRANCESCA BORRELLI, Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II
Vantaggi e svantaggi dei rimedi naturali

LINDA AVESANI, Dipartimento di Biotecnologie, Università di Verona
Le piante come biofabbriche di molecole ad elevato valore

Discussione e Conclusione

LE COLTURE OFFICINALI NEL CONTESTO DELLA TRANSIZIONE VERDE

Albino Maggio

Dipartimento di Agraria, Università degli Studi di Napoli Federico II

Nell'accezione più comune, con “*piante officinali*” ci riferiamo a *piante medicinali, aromatiche e da profumo* cioè a *quelle specie vegetali, spontanee e coltivate, che possono essere utilizzate per diversi scopi: medicinali, fitoterapici, erboristici, liquoristici, aromatizzanti, igienici, profumieri, cosmetici*. Storicamente, il termine officinale deriva da una tradizione culturale del nostro Paese, che rimanda “all’officina” ovvero ai “laboratori farmaceutici” dove le piante erano sottoposte a diverse lavorazioni come essiccazione, triturazione, macerazione, distillazione, estrazione ecc. per poter essere utilizzate ai diversi scopi. Benché abbia avuto sempre un ruolo marginale nel panorama agricolo nazionale (ca. 4000 ha coltivati nel 1999), la coltivazione delle officinali sta vivendo un trend crescente. Secondo un recente rapporto dell’ISMEA (2020) il mercato delle PAMC (Piante Aromatiche, Medicinali e Condimenti) coinvolge oggi oltre 6000 aziende e più di 24000 ettari, con tassi di crescita a due cifre. Questi dati documentano da un lato un maggior interesse dei consumatori verso aspetti salutistici e di benessere ma ancor più riflettono, in parte, un cambiamento più generale, verso una maggiore sostenibilità dell’intero comparto agricolo. Il ruolo delle piante officinali va pertanto rivisto nel contesto di questa *transizione verde* in cui il recupero delle aree marginali, la diversificazione delle produzioni, il contenimento dei fenomeni erosivi, la biodiversità, la ricerca di principi attivi di origine vegetale che possano contribuire alla riduzione degli input chimici in agricoltura nonché il ruolo paesaggistico e ambientale dell’agricoltura stessa costituiscono una parte essenziale.

IL MIGLIORAMENTO GENETICO DELLE PIANTE OFFICINALI NELL'ERA POST-GENOMICA

Antonio Di Matteo

Dipartimento di Agraria Università degli Studi di Napoli Federico II

Le piante officinali sono ricche di metaboliti secondari le cui varie attività biologiche hanno diverse applicazioni. Spesso la produzione di metaboliti secondari dalle piante officinali si basa su specie a rischio di estinzione che non hanno una produzione stabile nella loro area di origine con popolazioni prive di sindrome da domesticazione sottoposte a raccolta estensiva in ambiente selvatico. L'ottenimento di tali metaboliti secondari attraverso la sintesi chimica spesso presenta scarsa sostenibilità economica mentre l'efficienza dei processi di estrazione dalla biomassa vegetale può essere limitata dalla modesta concentrazione di queste molecole nei tessuti della pianta. Il *breeding* convenzionale può contribuire a incrementare nelle piante officinali la concentrazione di metaboliti di interesse. Tuttavia, l'ingegneria genetica offre nuove opportunità di utilizzazione delle piante officinali come biofabbriche per la produzione di molecole di interesse farmaceutico. L'aumento della produzione di molecole di interesse è stato ottenuto attraverso colture di radici geneticamente trasformate e l'ingegneria delle vie biosintetiche in importanti piante medicinali come *Atropa belladonna*, *Artemisia annua*, *Panax ginseng*, *Papaver somniferum*, ecc. Il miglioramento della concentrazione dei metaboliti secondari nei tessuti vegetali è stato ottenuto attraverso diverse strategie come il superamento delle reazioni che limitano il flusso biosintetico, la riduzione del flusso attraverso percorsi competitivi, la riduzione del catabolismo e la sovra-espressione dei geni regolatori. I protocolli di trasformazione genetica sono stati standardizzati in molte piante officinali. La trasformazione genica mediata da *Agrobacterium* è una tecnologia consolidata che aiuta negli approcci di ingegneria metabolica che prevedono la sovra-espressione, la sotto-espressione o la completa rimozione dell'espressione di geni chiave coinvolti nella via biosintetica dei metaboliti secondari. Tra le tecnologie utili alla realizzazione delle strategie di ingegneria metabolica, significativi progressi sono stati fatti anche attraverso la tecnologia RNAi. Anche le tecnologie di *gene editing* (CRISPR/Cas9, TALENs, ZFN) presentano un grande potenziale per il miglioramento delle piante officinali attraverso la mutagenesi sito-specifica e l'alterazione intenzionale del loro profilo biochimico e metabolico. Un miglioramento significativo nella produzione di metaboliti secondari utili può essere ottenuto con la tecnologia COSTREL (*Combinatorial supertransformation of transplastomic recipient lines*). L'induzione di mutazioni mirate attraverso TILLING è un modo, considerato non GM, promettente per migliorare la produzione di preziosi metaboliti secondari o produrre nuovi prodotti utili da diverse piante officinali.

In molte specie officinali, la mancanza di informazioni su genomi, vie biosintetiche, geni codificanti e fattori di trascrizione limita fortemente l'applicazione di strumenti biotecnologici. Un approccio multidisciplinare che includa il miglioramento genetico convenzionale, l'ingegneria genetica e metabolica e l'integrazione delle conoscenze generate attraverso la genomica potrebbe contribuire enormemente al miglioramento della produzione di specifici metaboliti per applicazioni commerciali.

LE SOSTANZE NATURALI: UN MONDO ANCORA DA ESPORARE

Martino Forino

Dipartimento di Agraria, Università degli Studi di Napoli Federico II

Le sostanze naturali biologicamente attive costituiscono da sempre un inestimabile arsenale di composti per la cura dei nostri malanni, grandi o piccoli che siano. Si tratta spesso di molecole non indispensabili all'organismo, che di norma le produce per regolare le interazioni con altri organismi o con l'ambiente. Per citarne alcune, nel mondo vegetale, i pigmenti dei fiori con i loro colori brillanti attraggono gli impollinatori e i dispersori di semi; altri composti fungono da armi biologiche di difesa contro erbivori e microbi; altri ancora sono sintetizzati in risposta a drastiche condizioni climatiche, che potrebbero compromettere la salute della pianta stessa.

Reperti archeologici suggeriscono che già l'uomo di Neanderthal sapeva utilizzare a scopi terapeutici alcune piante selvatiche. Oltre 3000 anni prima di Cristo i cinesi disponevano di più di 200 prescrizioni a base di erbe note ancora oggi per le loro virtù terapeutiche; in papiri risalenti all'antico Egitto si arriva a descrivere 500 piante medicinali, tra le quali circa un terzo riconosciute utili ancora oggi dalla medicina moderna, tra cui l'aglio e la cipolla. Importanti nozioni sulle piante medicinali derivano naturalmente dai Greci e dai Romani, con gli scritti di Aristotele, Ippocrate, Catone e Galeno. La civiltà araba ha dato vita alle prime farmacie; nel medioevo sono nate le prime scuole di medicina, mentre negli orti botanici dei monasteri si coltivano piante medicinali. Bisogna aspettare il periodo rinascimentale per registrare la nascita della fitoterapia moderna con le prime scuole mediche laiche e le prime università. Al giorno d'oggi, la fitoterapia è, in senso generale, quella pratica che prevede l'utilizzo di piante o estratti di piante per la cura delle malattie o per il mantenimento del benessere psicofisico. Come accennato, l'azione curativa delle piante o dei loro estratti è da ricondurre a sostanze naturali bioattive. L'architettura chimica di tali molecole è molto diversificata, ma in linea di massima possono essere suddivise in:

- 1) **Alcaloidi:** composti molto diffusi nelle piante e attivi fisiologicamente sugli animali anche a concentrazioni molto basse. Ciò è spiegabile in quanto rappresentano metaboliti di difesa contro gli erbivori. Gli alcaloidi pertanto producono effetti spesso intensi e anche tossici, velenosi e psicoattivi. Non sorprende dunque che siano fra i principi attivi più studiati e utilizzati in farmacologia. Tra gli oltre 3000 alcaloidi ad oggi conosciuti, rivestono una particolare importanza la caffeina ad azione stimolante, gli alcaloidi dell'oppio ad azione depressiva, la chinidina con azione sul ritmo cardiaco, il chinino, usato contro la malaria, l'ergotamina e l'ergometrina, con azione a livello uterino e gli alcaloidi della pervinca, potenti antitumorali;
- 2) **Glicosidi:** un gruppo eterogeneo di sostanze ampiamente diffuse nel mondo vegetale caratterizzate da una porzione zuccherina e una non zuccherina, definita aglicone. I glicosidi si comportano da pro-farmaci che una volta assunti subiscono, ad esempio a opera della microflora intestinale, dei processi di idrolisi enzimatica che separano la parte zuccherina dall'aglicone, che in genere presenta una notevole attività polivalente farmacologica. Esempi di glicosidi ampiamente utilizzati per attività curative sono i glicosidi cardiocinetici, come i digitalici, sostanze estratte dai fiori della digitale. Molto diffusi in natura sono anche i glicosidi flavonoidici, composti generalmente pigmentati, le cui principali proprietà sono quelle antiossidanti, antiallergiche, antivirali, antimicrobiche e antitumorali.

Altri principi attivi si stanno aggiungendo, man mano che le ricerche scientifiche procedono.

È indiscutibile che la fitoterapia rappresenti ancora oggi una disciplina medica importante nonché quella più utilizzata dalla popolazione. Si stima che circa l'80% dell'umanità si rivolge a metodi naturali per curarsi e che siano circa 13.000 le piante impiegate in terapia nel mondo.

Tuttavia, solo lo 0,5% delle circa 300.000 specie vegetali presenti sulla terra è stato indagato scientificamente.

Nell'eterna ed essenziale sfida per salvaguardare la salute umana, i prodotti naturali biologicamente attivi rimangono dei fidati alleati dell'uomo pronti a svelare i loro immensi segreti terapeutici a chiunque vorrà e saprà ascoltarli.

VANTAGGI E SVANTAGGI DEI RIMEDI NATURALI

Francesca Borrelli

Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II

I rimedi naturali hanno rappresentato e tuttora rappresentano una importante risorsa per contrastare disturbi e patologie. L'identificazione dei componenti attivi e l'interpretazione del loro meccanismo d'azione sono serviti, negli anni a fornire una iniziale base scientifica all'impiego in terapia di preparati a base di prodotti vegetali. Una delle ragioni del grande utilizzo degli estratti vegetali è l'opinione diffusa che ciò che è naturale può essere solo buono e sicuro. Tuttavia, tale credenza è falsa, perché tali prodotti contenendo molecole biologicamente attive possono indurre reazioni avverse, alcune delle quali gravi o addirittura letali.

Gli estratti vegetali possono essere commercializzati secondo tre diverse categorie: i) sotto forma di **farmaco** (fitoterapico) in cui si deve dimostrare l'efficacia e la sicurezza come per i farmaci convenzionali. Le Direttive 2001/83/CE e 2004/24/CE hanno permesso una registrazione facilitata dei medicinali a base di prodotti vegetali. Secondo tali direttive si può registrare ed immettere in commercio medicinali vegetali di *uso consolidato* (in cui si deve dimostrare, sulla base di una dettagliata bibliografia scientifica, che il fitoterapico è in uso da non meno di 10 anni nella comunità Europea ed ha un'efficacia riconosciuta e un livello di sicurezza accettabile) e medicinali vegetali di *uso tradizionale* (in tale caso i prodotti devono essere stati già usati come medicinali da almeno 30 anni di cui almeno 15 all'interno della Comunità Europea); ii) sotto forma di **integratore alimentare** (botanicals) in cui l'immissione in commercio è subordinata esclusivamente alla procedura di notifica dell'etichetta al Ministero della Salute; iii) sotto forma di **dispositivo medico** (Regolamento UE 2017/749).

Gli estratti vegetali, nonostante il loro continuo e grande utilizzo nel trattamento di disturbi e patologie, fanno ancora parte delle terapie complementari ed alternative che sono definite come "un insieme molto esteso ed eterogeneo di pratiche diagnostico-terapeutiche che non sono ufficialmente incorporate nella moderna medicina scientifica in quanto non esistono prove di efficacia". Negli ultimi decenni sono stati effettuati numerosi studi clinici rigorosi (studi clinici randomizzati controllati ed in doppio cieco) per dimostrare l'efficacia e la sicurezza delle piante medicinali. Tuttavia, poiché in molti casi gli studi clinici hanno fornito dei risultati contrastanti (probabilmente dovuti all'utilizzo di preparazioni diverse) o non definitivi, si è ricorso all'uso delle revisioni sistematiche per riassumere i dati e cercare di ottenere dei risultati conclusivi sull'efficacia e sicurezza.

L'analisi effettuata con le revisioni sistematiche ha definito l'azione terapeutica dello zenzero (*Zingiber officinale*). È stato dimostrato che lo zenzero è efficace nel ridurre la nausea ed il vomito durante la gravidanza e postoperatori. Tale attività è dovuta principalmente alla presenza dei gingeroli e dei shogaoli, che si ipotizza agiscano attraverso una modulazione della motilità gastrica. Così pure l'ippocastano (*Aesculus hippocastanum*) è stato dimostrato essere efficace nel trattamento dell'insufficienza venosa cronica grazie in quanto è in grado di esercitare effetti antiinfiammatori, aumentare la pressione venosa e ridurre la permeabilità capillare e l'edema. Allo stesso modo, è stato dimostrato che la valeriana (*Valeriana officinalis*), ampiamente utilizzata nella medicina tradizionale nel trattamento dell'insonnia, ha una modesta attività (poco superiore al placebo). Anche per il mirtillo rosso americano (*Vaccinium macrocarpon*) non esistono evidenze

cliniche di efficacia nel trattamento della cistite.

Come su riportato, naturale non è sinonimo di sicurezza e pertanto anche i rimedi naturali possono essere responsabili di reazioni avverse. In letteratura sono presenti casi di reazioni avverse indotte da prodotti naturali quali ad esempio dermatite allergica da contatto in seguito all'applicazione topica di paste d'aglio o di olio di melaleuca, danno epatico indotto da estratti di cimicifuga o di kava ed emorragia in seguito all'uso di ginkgo o ginseng. Tuttavia, in molti casi è stato dimostrato che gli eventi avversi erano il risultato di errata identificazione della pianta, scarsa qualità del preparato o presenza di adulteranti.

Al fine di migliorare la conoscenza sui prodotti vegetali, l'Agenzia Europea per i medicinali (EMA) ha preparato delle monografie e ne sta allestendo di nuove, in cui vengono riportati gli usi tradizionali e le evidenze cliniche di efficacia e sicurezza dei prodotti vegetali.

LE PIANTE COME BIOFABBRICHE DI MOLECOLE AD ELEVATO VALORE

Linda Avesani

Dipartimento di Biotecnologie, Università di Verona

Le piante sono una fonte naturale di molti composti chimici, tra cui molecole di primario interesse farmaceutico, fornendo un quarto di tutti i composti farmaceutici prescrivibili.

Grazie all'introduzione delle biotecnologie vegetali, l'applicazione in campo terapeutico di composti derivati da vegetali può essere ulteriormente espansa grazie alla possibilità di ingegnerizzare il loro metabolismo secondario per ottimizzare la produzione di determinati metaboliti target o per la produzione *ex novo* di biofarmaceutici, come vaccini ed anticorpi.

Sono stati prodotti diversi biofarmaceutici in diverse piante ospiti attraverso differenti piattaforme di produzione. Molte di queste hanno raggiunto lo stadio di prove cliniche sperimentali su uomo e alcune hanno già raggiunto il mercato.

I vantaggi delle piante come bioreattori per la produzione di biofarmaceutici rispetto ai sistemi convenzionali basati su cellule di batteri, di lieviti o i mammiferi, consiste nella velocità nell'ottenimento del prodotto finale, nei bassi costi per la realizzazione di impianti produttivi e nell'elevata scalabilità.

Le potenzialità e la versatilità dei sistemi vegetali per la produzione di biofarmaceutici e le sfide per il futuro saranno oggetto di discussione e approfondimento.